

**Tratamiento de la meningitis tuberculosa sensible y resistente**  
**Treatment of Sensitive and Resistant Tuberculous Meningitis.**

Hidalgo Acosta Javier Aquiles \*, Ibarra Vélez Lissette Stephanie \*\*, Campos Ordoñez Natalia Andrea \*\*\*, Segarra Zambrano Valeria Lorena \*\*\*\*, Álvarez Narváez Manuel Ignacio \*\*\*\*\*

\*Universidad Particular de Especialidades Espíritu Santo, Guayas, Ecuador\*  
<https://orcid.org/0000-0003-0090-3069>

\*\*Universidad Particular de Especialidades Espíritu Santo, Samborondón, Ecuador\*\*  
<https://orcid.org/0000-0002-5202-7139>

\*\*\*Universidad Particular de Especialidades Espíritu Santo, Samborondón, Ecuador\*\*\*  
<https://orcid.org/0000-0002-6165-5305>

\*\*\*\*Universidad Católica de Santiago de Guayaquil\*\*\*\*  
<https://orcid.org/0009-0007-0240-0656>

\*\*\*\*\*Universidad Católica de Santiago de Guayaquil\*\*\*\*\*  
<https://orcid.org/0009-0004-5719-857X>

jahidalgoacosta@hotmail.com

Recibido: 13 de diciembre del 2024

Revisado: 15 de abril del 2025

Aceptado: 17 de agosto del 2025

**Resumen.**

**Introducción:** La meningitis tuberculosa es causada por bacilo de Koch o *Mycobacterium tuberculosis*, se produce por el paso de la barrera hematoencefálica de la bacteria hacia el cerebro y la médula espinal, es una enfermedad que provoca complicaciones neurológicas graves consecuencias de un diagnóstico y tratamiento tardío. **Objetivo:** el objetivo principal de la investigación es definir el tratamiento actual de la meningitis tuberculosa. **Métodos:** se realizó una búsqueda sistemática estructurada con la declaración PRISMA 2020, se revisaron 43 artículos publicados sobre meningitis tuberculosa y los avances en el tratamiento antibiótico con información de bases de datos como Pubmed, Mendeley, Wiley, Web of Science, Cochrane y Google Scholar. **Resultados:** el tratamiento de la meningitis tuberculosa sensible incluye 2 meses de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, seguida de una fase de isoniazida y rifampicina, con dosis iguales a las de la tuberculosis pulmonar por 12 meses, las dosis altas de rifampicina 15, 20 y 30 mg/kg demostraron mejor penetración a nivel del líquido cefalorraquídeo que las dosis habituales del tratamiento estándar recomendado de 10 mg/kg, en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana las dosis mayores hasta 35 mg/kg obtuvieron mejor concentración inhibitoria mínima. **Conclusiones:** el tratamiento de la meningitis tuberculosa resistente necesita dosis mayores para lograr una mejor penetración al sistema nervioso central. El esquema terapéutico actual incluye dosis altas de rifampicina, linezolid, levofloxacina o moxifloxacino por vía oral o intravenoso, que son utilizados para gérmenes multirresistentes, por tiempo prolongado que puede incluir de 9 hasta 20 meses de tratamiento.

**Palabras clave:** tuberculosis meníngea, meningitis, meningitis bacteriana, tuberculosis cerebral, tratamiento antibiótico.

**Abstract**

**Introduction:** Tuberculous meningitis is caused by Koch's bacillus or *Mycobacterium tuberculosis*, it is caused by the passage of the blood-brain barrier of the bacterium to the brain and spinal cord, it is a disease that causes serious neurological complications consequences of late diagnosis and treatment. **Objective:** The main objective

of the research is to define the current treatment of tuberculous meningitis. Methods: A systematic structured search was carried out with the PRISMA 2020 statement, 43 published articles on tuberculous meningitis and advances in antibiotic treatment were reviewed with information from databases such as Pubmed, Mendeley, Wiley, Web of Science, Cochrane and Google Scholar. Results: the treatment of sensitive tuberculous meningitis includes 2 months of isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol, followed by a phase of isoniazid and rifampicin, with doses equal to those of pulmonary tuberculosis for 12 months, high doses of rifampicin 15, 20 and 30 mg/kg demonstrated better penetration at the level of the cerebrospinal fluid than the usual doses of the recommended standard treatment of 10 mg/kg. In patients infected with the human immunodeficiency virus, higher doses up to 35 mg/kg obtained a better minimum inhibitory concentration. Conclusions: The treatment of resistant tuberculous meningitis requires higher doses to achieve better penetration to the central nervous system. The current treatment regimen includes high doses of rifampicin, linezolid, levofloxacin or moxifloxacin orally or intravenously, which are used for multidrug-resistant germs, for a prolonged period that may include 9 to 20 months of treatment.

Keywords: meningeal tuberculosis, meningitis, bacterial meningitis, cerebral tuberculosis, antibiotic treatment.

## Introducción.

### Justificación

El tratamiento de la meningitis tuberculosa es un desafío clínico por su alta mortalidad en unidad de cuidados intensivos, diversos factores como la resistencia bacteriana, medicamentos con poca penetración en las meninges o toxicidad asociada a los fármacos limitan las estrategias terapéuticas, debido a esto es necesario una revisión completa sobre el manejo actual utilizado para infecciones meníngeas por tuberculosis y el papel que representan en reducir la mortalidad justifican la presente investigación.

Según la organización mundial de la salud (OMS) se debe realizar de acuerdo con la resistencia y sensibilidad bacteriana, medicamentos con buena penetración en el sistema nervioso central (SNC) es necesario realizar un diagnóstico clínico e imagenológico precoz, el tratamiento de 12 meses en bacterias sensibles se realiza con isoniazida (INH), rifampicina (RIF) pirazinamida (PZA) y etambutol (EMB) por 2 meses, seguido se un esquema de 10 meses de INH y RIF, para casos de gérmenes con resistencia, multirresistencia o extremadamente resistentes el tratamiento y duración incluye al menos 3 de los siguientes medicamentos por su buena penetración en el SNC e incluyen fluoroquinolonas (levofloxacina, moxifloxacina), linezolid, cicloserina o terizidona, meropenem y etionamida debido a que se considera sensible a estos fármacos con buena penetración, la OPS reconoce que el Programa Mundial sobre Tuberculosis y Salud Pulmonar necesita más opciones terapéuticas, la dosis para germen sensible según las directrices unificadas en la

población infantil recomiendan INH 10 mg/ kg (entre 7 y 15 mg/kg); dosis máxima 300 mg/día RIF 15 mg/kg (entre 10 y 20 mg/kg); dosis máxima 600 mg/día PZA 35 mg/kg (entre 30 y 40 mg/kg) EMB 20 mg/kg (entre 15 y 25 mg/kg).

La meningitis bacteriana, se produce a consecuencia de la bacteriemia que luego se traslada hasta el cerebro y la médula espinal, es una enfermedad devastadora que tiene una mortalidad del 20% y que, puede provocar secuelas neurológicas graves, alterando la calidad de vida (1).

En esta investigación nos vamos a referir a la meningitis tuberculosa, la cual, etiológicamente es causada por bacilo de Koch, *Mycobacterium tuberculosis* (M. tuberculosis), el cual ingresa al sistema nervioso central a través de la circulación, para invadir el cerebro, además se asocia a tuberculosis miliar clasificándose en tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (2, 3).

El cuadro clínico, incluye deterioro del nivel de conciencia, cefalea, hemiparesia, convulsiones, signos meníngeos, oftalmoplejía y fiebre, pudiendo llegar al coma o herniación cerebral (4).

La meningitis tuberculosa, es considerada la forma más grave de tuberculosis, por su alta mortalidad aproximadamente del 50% en aproximadamente 78.200 adultos por año, tanto en pacientes VIH positivo con un recuento de CD4 medio de 130 células/mm<sup>3</sup>, como pacientes VIH negativo, su sintomatología y gravedad son variables y afectan a niños y adultos (5-7).

En estudios diagnósticos de neuroimagen por resonancia nuclear magnética (RNM) de cerebro se observan lesiones en el 83% de los casos, tales como: realce meníngeo (89%), tuberculomas (77%), infarto cerebral (60%) e hidrocefalia (56%) (8). Las pruebas de reacción de cadena de polimerasa tienen una sensibilidad de 34% y especificidad del 93,8% con un valor predictivo negativo 94,4% (9). La tomografía axial computarizada (TAC) de cerebro es la modalidad más utilizada para identificar tuberculomas que suelen aparecer como nódulos redondos o lobulados que son hipodensos o isodensos al parénquima cerebral y el contraste intravenoso muestra realce del borde de las lesiones (10).

El estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR), revela leucocitosis, aumento de proteínas e hipoglucorraquia, la concentración de glucosa en el LCR de  $< 2,2$  mmol/L tiene una especificidad de 96% y una sensibilidad de 68% en el diagnóstico (11). La tinción de Ziehl-Neelsen del LCR para bacilos ácido-alcohol resistentes, presenta una sensibilidad 70% y una especificidad del 97,1% (12).

Los medicamentos para tratar la meningitis tuberculosa necesitan una buena penetración en el líquido cefalorraquídeo y mantener una buena vida media entre las dosis (13), por ejemplo, el Linezolid tiene una biodisponibilidad en el LCR del 80-100%, no obstante (14), el tratamiento antituberculoso estándar utilizados como primera línea, está conformado por cuatro fármacos antibióticos: isoniacida, rifampicina, etambutol, pirazinamida (15).

El manejo del paciente con tuberculosis cerebral incluye primeramente ser categorizado como grave, realizar estudios diagnósticos, iniciar terapia farmacológica, valorar el factor del huésped inmunocomprometido, apoyo orgánico, control de infecciones y de las secuelas posteriores a la TB cerebral (16).

Clasificación de la TB del Sistema nervioso central (SNC):

La TB cerebral o del SNC se clasifica en: meningitis tuberculosa cuando afecta difusamente al SNC, el tuberculoma del sistema nervioso central es una lesión de tipo focal y la aracnoiditis

espinal también llamada radiculomielitis tuberculosa afecta solo la columna vertebral (17).

El problema científico se centra particularmente en la falta de diagnóstico refinado e identificación de la enfermedad con la búsqueda de tratamientos para reducir las complicaciones y la mortalidad, por lo que, se realiza la presente investigación mediante una revisión estructurada de artículos con la pregunta de investigación: ¿Cuáles son los avances actuales en el tratamiento de la tuberculosis cerebral?

Objetivos: se establecieron varios objetivos para el desarrollo de la revisión por la naturaleza compleja de la enfermedad.

1.-Definir el manejo actual de la meningitis tuberculosa sensible y multirresistente

### Metodología

Para la búsqueda bibliográfica se utilizaron palabras de búsqueda meningitis tuberculosa, tratamiento antibiótico en bases de datos como Pubmed, Mendeley, Wiley, Web of Science, Cochrane y Google Scholar y organizaciones OMS, OPS con artículos publicados en los últimos 10 años en los idiomas inglés y español. Para la selección se eligieron estudios observacionales, estudios aleatorizados, revisiones sistemáticas y metaanálisis referidos al tema de investigación, luego se realizó un subanálisis tipo embudo para mejorar la calidad de la evidencia y disminuir el sesgo con ensayos clínicos aleatorizados para evitar el sesgo de aleatorización. mejora de la calidad de utilizaron ensayos clínicos aleatorizados para definir nuevos tratamientos y regímenes antibióticos con efecto en la mortalidad.

Criterios de inclusión

Artículos publicados sobre meningitis tuberculosa y su tratamiento

Artículos publicados sobre tuberculosis cerebral y los avances en el tratamiento antibiótico.

Artículos sobre complicaciones, mortalidad, factores de riesgo para meningitis tuberculosa

Artículos que exponen las características de la meningitis tuberculosa.

Criterios de exclusión

Artículos con más de 10 años de publicación.

Artículos que no abordan el tema de la investigación

Artículos con resultados no disponibles.

Otros tipos de meningitis.

Fuentes de información

Mediante una búsqueda sistemática estructurada con la declaración PRISMA 2020, se revisaron 43 artículos publicados en inglés y español, enfocados en la pregunta de investigación y los objetivos fueron el tratamiento de la meningitis tuberculosa, diagnóstico, complicaciones y mortalidad actual de la enfermedad. La información provino de estudios observacionales, ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, metaanálisis y directrices clínicas para obtener información del manejo actual de la enfermedad, la fecha de interposición de las referencias: 05 de mayo de 2025.

Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda combinó las palabras de búsqueda; meningitis tuberculosa, tratamiento antibiótico, tuberculosis cerebral.

Proceso de extracción de datos

Los datos de artículos y directrices se extrajeron en pdf. o DOI, las páginas web de los recursos consultados correspondieron a la OMS Y OPS, para el análisis descriptivo y en tablas de Excel.

Evaluación del sesgo en la publicación

Para reducir el sesgo de selección, al tratarse de poblaciones heterogéneas, se utilizó un muestreo aleatorio obtenido de la búsqueda para disminuir el sesgo de aleatorización, sesgo de sistematización se buscó el valor de P.

Medidas de efecto

La medida de efecto fue la significancia estadística P, tamaño del efecto, intervalo de confianza, odds ratio, sensibilidad y especificidad.

Métodos de síntesis

Los estudios elegidos por inclusión fueron sintetizados mediante análisis descriptivo y tablas

en Excel del manejo actual y complicaciones neurológicas.

Valoración de la certeza de la evidencia

Se obtuvieron estudios poblacionales aleatorizados y no aleatorizados, publicaciones sobre la evidencia proveniente de investigaciones sobre tratamiento antibiótico a nivel mundial de gran validez científica.

## Resultados

Selección de estudios

Para el desarrollo de la investigación se identificaron y seleccionaron 32 artículos médicos con resultados para el análisis de datos y artículos sobre meningitis tuberculosa y su tratamiento.

Características de los estudios

Se incluyeron estudios aleatorios para demostrar con evidencia disponible y significación estadística.

Resultados de la síntesis

En un estudio donde utilizaron rifampicina 35 mg/kg/día en dosis altas y linezolid a dosis de 1200 mg/día como tratamiento complementario para tuberculosis cerebral, la mortalidad oscilo entre del 29% al 63% (18).

El tratamiento estándar incluye inicialmente 2 meses de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, seguida de una fase de continuación de isoniazida y rifampicina, con dosis iguales a las de la TB pulmonar extendido por 12 meses de tratamiento, existen otros tratamiento como levofloxacin una quinolona respiratoria, resultados provenientes de un ensayo clínico en el cual utilizaron levofloxacin comparando tres tratamientos; isoniazida, pirazinamida, rifampicina a dosis alta (30 mg/kg) y etambutol (grupo 1), el segundo grupo recibió rifampicina a dosis alta (30 mg/kg) y levofloxacin (grupo 2) o INH, RIF, PZA a dosis estándar y etambutol (grupo 3) durante 8 semanas, seguidas de 10 meses de tratamiento estándar, los resultados favorecieron al grupo 1, las dosis altas de RIF fueron la intervención con mejor efecto sobre motricidad fina, lenguaje receptivo y lenguaje expresivo ( $P < 0,01$ ) (19). En pacientes con TB resistente a la rifampicina, la OMS recomienda un tratamiento de 20 meses. Un estudio

observó equivalencia y no inferioridad para un tratamiento de 9 meses (20), por ejemplo, un ensayo clínico aleatorizado en fase 2 realizado por Cresswell et al., (2021) en pacientes adultos con VIH con CD4 50 células/L que estaban infectados con meningitis tuberculosa se compararon tres dosis y dos vías de administración, la rifampicina a dosis alta (35 mg/kg/día), la dosis estándar (10 mg/kg/día) ambos por vía oral y la dosis intravenosa (20 mg/kg/día) por 14 días y luego cambiaron a 35 mg/kg de rifampicina oral durante 8 semanas, esto demostró que la dosis estándar recomendada no alcanza una concentración adecuada siendo indetectable en el 56% de los pacientes a diferencia de las dosis altas que tuvieron mejor concentración inhibitoria sin aumentar los efectos adversos ( $P < .001$ ) mejorando los resultados en pacientes con meningitis tuberculosa, en un ensayo clínico aleatorizado sobre la farmacocinética Ding J et al., (2020) investigo la relación de la dosis y la biodisponibilidad de RIF en pacientes con VIH adultos que padecían meningitis tuberculosa con el tratamiento estándar recomendado de 10 mg / kg comparado con un régimen intensificado los primeros 60 días (15 mg/kg) reportando mayores niveles en sangre y mejor penetración en LCR ( $P = 0,001$ ) (19-22).

Los hallazgos radiológicos revelan tuberculomas (54,2%), hidrocefalia (33,3%) y absceso cerebral (12,5%), para este grupo de pacientes que necesitan manejo multidisciplinario con diagnóstico y tratamiento de neurocirugía, que incluye, derivación ventrículo peritoneal en 33,3% casos, craneotomía microscópica 29,16%, aspiración a través de un orificio de trepanación 12,5% y biopsia estereotáxica en 25% casos (23).

Según la Escala de Rankin modificada y según datos de una investigación en Arabia Saudita realizada en hospitales de tercer nivel, luego del tratamiento, aproximadamente el 65 % de los pacientes presentan evolución favorable, mientras que el 35 % tiene malos resultados (24).

Un estudio que valoró la mortalidad según el estado inmunológico del paciente, los resultados reportados revelaron los pacientes con inmunodeficiencia, tuvo mortalidad más alta representada por el 29,6% en contraste con los pacientes inmunocompetentes con meningitis

tuberculosa cuya mortalidad se situó en el 14,8% (25).

Los planes de tratamiento actuales de forma empírica para pacientes sin coinfección con VIH, implican al menos cuatro medicamentos antituberculosos de primera línea, 2 meses de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y estreptomycin o etambutol diariamente, seguidos de 7 a 10 meses de rifampicina e isoniazida (26).

En la tabla 1 se observan complicaciones neurológicas que el tuberculoma meníngeo se caracteriza por presentar parálisis de un par craneal, la hipertensión intracraneal es una complicación fatal si no se realiza tratamiento activo del síndrome de hipertensión intracraneal incluso puede requerir intervención neuroquirúrgica, estudios como la RNM de cerebro aporta pistas para el diagnóstico, la punción lumbar y análisis de LCR con reacción de cadena de polimerasa permiten identificar rápidamente el germen.

Tabla 1 Diagnóstico y tratamiento corticoide de la meningitis tuberculosa.

Autor	Estudio	Características	Resultados
Fei et al., 2024	Incidencia y factores de riesgo de parálisis del nervio oftálmico en pacientes con meningitis tuberculosa : estudio retrospectivo y revisión de la literatura	Los pacientes con parálisis del nervio oftálmico y meningitis tuberculosa presentan hipertensión intracraneal + niveles elevados de proteínas en LCR + alta prevalencia de tuberculoma	En este estudio obtuvieron: Riesgo de tuberculoma 29,4% frente a 10,7%; $P = 0,039$ , $P = 0,012$



Smite sh et al., 2022	Diagnósticos actuales utilizados en la tuberculosis del sistema nervioso central (SNC)	Punto brillante en la hipófisis posterior evidenciado en la RNM de cerebro en adultos con tuberculosis del sistema nervioso	Sensibilidad del 77% al 84%
Donovan et al., 2023	Dexametasona como tratamiento complementario de la meningitis tuberculosa en adultos con VIH	49,0% no habían recibido terapia antirretroviral y 51,9% tenían un recuento basal de CD4 de 50 células por milímetro cúbico	Mortalidad 44,1% en el grupo de dexametasona y 49,0% en el grupo placebo
Saluja et al., 2023	Tratamiento complementario en la meningitis tuberculosa con dexametasona	Administrar esteroides inyectables durante 1 semana, después de lo cual se les puede cambiar a esteroides orales	Mortalidad a los 6 meses fue del 31,8% en los pacientes que recibieron dexametasona inyectada versus 20,0% en el grupo que recibió dexametasona oral directa

Fuente: elaboración propia

Descripción: las complicaciones neurológicas en pacientes con meningitis tuberculosa son frecuentes e indican mal pronóstico, el diagnóstico de neuroimagen con mayor sensibilidad y especificidad es la RNM de cerebro, el tratamiento

complementario incluye la dexametasona, aunque disminuye la mortalidad sin significancia estadística debido a los efectos adversos que provocan (27-30).

### Discusión

Pocos pacientes tienen acceso total al tratamiento, lo cual genera un problema de salud pública y hace necesaria aplicación de política para erradicación de la tuberculosis (31). En América latina la TB cerebral está en aumento debido a la resistencia bacteriana con alta prevalencia y mayor frecuencia en estado de coinfección con VIH, más aún cuando se genera un abandono al tratamiento para la TB y el VIH, el diagnóstico rápido del agente causal con análisis de ADN/reacción en cadena de polimerasa (PCR) para la detección de *M. tuberculosis* permiten realizar diagnóstico temprano de la meningitis tuberculosa (31, 32).

Un metaanálisis realizado por Chen et al., (2024) reconoce la TB meníngea como una enfermedad prevalente en el SNC en personas con VIH presentando incidencia de 1,5 casos por cada 1000 personas y tasa de letalidad de de 38,1% (IC del 95%: 24,3-54,1%). Una investigación realizada por du Preez et al., (2025) en niños la tuberculosis meníngea representa una causa importante de mortalidad encontrando que el 6,8 % de los pacientes identificados en 2019 tenían VIH, la tuberculosis meníngea es frecuente en pacientes con patología preexistentes como el cáncer los hace más susceptibles por ejemplo Serrano et al., (2025) identifico tuberculosis meníngea asociada a melanoma lentiginoso en una paciente femenina de 32 años sin antecedentes personales (33-35).

La isoniazida es el antituberculoso estándar por vía oral, acompañado con dexametasona por vía intratecal obtuvo menores efectos adversos, tiempos de tratamiento más cortos que la administración oral, con eficacia del tratamiento en pacientes que recibieron inyecciones intratecales en comparación con los que recibieron solo los antituberculosos, resaltando la importancia de la administración intratecal para potenciar los efectos de los antituberculosos (RR: 1,3; IC del 95 %: 1,2-1,4;  $p < 0,001$ ) (Gao et al, 2024) (36).

El linezolid es un antibiótico utilizado por su buena penetración a nivel meníngeo un estudio realizado por Ai et al., (2024) evaluó el esquema habitual de

INH, PZA, RIF, EMB versus el mismo esquema más linezolid sin diferencias significativas en las tasas de mejoría del LCR y negatividad entre el grupo HRZEL y el grupo HRZE (ambos  $P > 0,05$ ). Otro estudio aleatorizado realizado por Kalita et al., (2016) evaluó el régimen estándar de 4 fármacos comparado al régimen estándar más levofloxacina con mejoría clínica no significativa estadísticamente (HR-2,61, IC del 95%: 0,73-9,36,  $P = 0,14$ ), el 25% de los pacientes murieron en el grupo estándar versus el 13,8% en el grupo de tratamiento adyuvante con levofloxacina asociándose con mayor riesgo de convulsiones (5 vs 0), el régimen de terapia convencional más moxifloxacino fue superior a la terapia convencional, con menos efectos adversos en comparación con levofloxacina y gatifloxacino para el tratamiento de la TB meníngea (He et al, 2022) (37-41).

Actualmente se realizan estudios aleatorizados que evalúan utilidad de tratamientos cortos y extendidos para el manejo de la meningitis tuberculosa (Inbaraj et al, (2024). Para tratamiento intravenosos en cuidados intensivos en pacientes con sistema digestivo no funcional las opciones son: primer paso lo constituyen moxifloxacino o levofloxacino; segundo paso amikacina; paso 3 linezolid y meropenem con ácido clavulánico, aunque existen otras opciones su principal limitación es la penetración en el SNC (39, 42-43).

Los resultados de la revisión demuestran que existen grandes vacíos sobre el tratamiento de la TB meníngea en lo que respecta a fármacos, dosis, tiempo de tratamiento que mejoren los resultados de esta enfermedad, los tratamientos adyuvantes, aunque sus resultados son insignificantes y contrastados por los efectos adversos que provocan se observo que fue necesario retirar el tratamiento por reacciones adversas medicamentosas variables dificultan su aplicación a gran escala.

## Conclusiones

Se evidencian pocos avances en el tratamiento antibiótico de la meningitis tuberculosa, los fármacos utilizados habitualmente isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida son el estándar para infecciones sensibles, en casos de resistencia bacteriana la terapéutica incluyó 5 fármacos como moxifloxacino, levofloxacina,

amikacina, linezolid y meropenem, los cuales resultaron ser efectivos en casos de resistencia bacteriana, a dosis mayores para lograr una mejor penetración al sistema nervioso central, los gérmenes multirresistentes el tratamiento fue más prolongado y puede incluir de 9 hasta 20 meses de farmacoterapia.

Las dosis habituales resultan insuficientes para pacientes con meningitis tuberculosa en la unidad de cuidados intensivos, es por este motivo que se necesitan dosis superiores de rifampicina y de otros fármacos utilizados habitualmente, los corticosteroides consistieron en el tratamiento adyuvante más utilizado, los mismos pueden ser administrados por vía oral o intratecal.

Las complicaciones neurológicas más frecuentes debido al retraso del tratamiento incluyeron: tuberculoma con lesión de nervio óptico, hidrocefalia o hipertensión intracraneal obtuvieron la más alta mortalidad.

## Declaraciones

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Aspectos éticos de la investigación.

Todos los participantes como autores de la revisión contribuyeron en la investigación de forma libre para proponer, ejecutar o presentar los resultados de la investigación, los recursos fueron elegidos de forma aleatoria según la declaración PRISMA 2020, sin dirigir la investigación y la búsqueda fueron analizados en conjunto para evitar manipulación de los datos, garantizando la disponibilidad de estos y su reproducibilidad, cumplimiento los aspectos éticos de una revisión sistemática

## Referencias.

- 1.- Della Vecchia C, Ebah JV, Tubiana S, Guimard T, Piroth L, Jaffuel S, Gorenne I, Mourvillier B, Hoen B, Duval X, Préau M. Mid-term health-related quality of life in community-acquired bacterial meningitis survivors; the COMBAT study. PLoS One. 2023 Mar 23;18(3):e0281544. doi: 10.1371/journal.pone.0281544.
- 2.- Tian Y, Liang Y, Chen Y, Li L, Bian H. Early screening of miliary tuberculosis with tuberculous meningitis based on few-shot learning with

- multiple windows and feature granularities. *Sci Rep.* 2024 Oct 9;14(1):23620. doi: 10.1038/s41598-024-75253-z.
- 3.- Silva P, Robalino N, Sanguil V. Tuberculosis Extrapulmonar En Mama, A Propósito De Un Caso. *MedicienciasUTA* [Internet]. 1 de enero de 2023 [citado 12 de diciembre de 2024];7(1):70-5. Disponible en: <https://revistas.uta.edu.ec/revista/index.php/medi/article/view/1919>
- 4.- Wei Chen, Lili Huang, Qiusa Tang, Shiwei Wang, Chunmei Hu, Xia Zhang. Progress on diagnosis and treatment of central nervous system tuberculosis. *Radiology of Infectious Diseases.* 2020; Volume 7: 160-169. <https://doi.org/10.1016/j.jrid.2020.07.005>.
- 5.- Canas LS, Dong THK, Beasley D, Donovan J, Cleary JO, Brown R, Thuong NTT, Nguyen PH, Nguyen HT, Razavi R, Ourselin S, Thwaites GE, Modat M; Vietnam ICU Translational Applications Laboratory (VITAL) Investigators. Computer-aided prognosis of tuberculous meningitis combining imaging and non-imaging data. *Sci Rep.* 2024 Jul 30;14(1):17581. doi: 10.1038/s41598-024-68308-8.
- 6.- Wasserman S, Donovan J, Kestelyn E, Watson JA, Aarnoutse RE, Barnacle JR, Boulware DR, Chow FC, Cresswell FV, Davis AG, Dooley KE, Figaji AA, Gibb DM, Huynh J, Imran D, Marais S, Meya DB, Misra UK, Modi M, Raberahona M, Ganiem AR, Rohlwick UK, Ruslami R, Seddon JA, Skolimowska KH, Solomons RS, Stek CJ, Thuong NTT, van Crevel R, Whitaker C, Thwaites GE, Wilkinson RJ. Advancing the chemotherapy of tuberculous meningitis: a consensus view. *Lancet Infect Dis.* 2024 Sep 26:S1473-3099(24)00512-7. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00512-7.
- 7.- Wasserman S, Davis A, Stek C, Chirehwa M, Botha S, Daroowala R, Bremer M, Maxebengula M, Koekemoer S, Goliath R, Jackson A, Crede T, Naude J, Szymanski P, Vallie Y, Moosa MS, Wiesner L, Black J, Meintjes G, Maartens G, Wilkinson RJ. Plasma Pharmacokinetics of High-Dose Oral versus Intravenous Rifampicin in Patients with Tuberculous Meningitis: a Randomized Controlled Trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021 Jul 16;65(8):e0014021. doi: 10.1128/AAC.00140-21.
- 8.- Dian S, Hermawan R, van Laarhoven A, Immaculata S, Achmad TH, Ruslami R, Anwary F, Soetikno RD, Ganiem AR, van Crevel R. Brain MRI findings in relation to clinical characteristics and outcome of tuberculous meningitis. *PLoS One.* 2020 Nov 13;15(11):e0241974. doi: 10.1371/journal.pone.0241974.
- 9.- de Almeida SM, Santana LB, Jr GG, Kussen GB, Nogueira K. Real-time Polymerase Chain Reaction for Mycobacterium tuberculosis Meningitis is More Sensitive in Patients with HIV Co-Infection. *Curr HIV Res.* 2020;18(4):267-276. doi: 10.2174/1570162X18666200505083728.
- 10.- Marais S, Van Toorn R, Chow FC, Manesh A, Siddiqi OK, Figaji A, Schoeman JF, Meintjes G; Tuberculous Meningitis International Research Consortium. Management of intracranial tuberculous mass lesions: how long should we treat for? *Wellcome Open Res.* 2019 Oct 31;4:158. doi: 10.12688/wellcomeopenres.15501.2.
- 11.- Arshad A, Dayal S, Gadhe R, Mawley A, Shin K, Tellez D, Phan P, Venketaraman V. Analysis of Tuberculosis Meningitis Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *J Clin Med.* 2020 Sep 14;9(9):2962. doi: 10.3390/jcm9092962.
- 12.- Abdelgawad N, Wasserman S, Abdelwahab MT, Davis A, Stek C, Wiesner L, Black J, Meintjes G, Wilkinson RJ, Denti P. Linezolid Population Pharmacokinetic Model in Plasma and Cerebrospinal Fluid Among Patients With Tuberculosis Meningitis. *J Infect Dis.* 2024 Apr 12;229(4):1200-1208. doi: 10.1093/infdis/jiad413.
- 13.- Perez-Malagon CD, Barrera-Rodriguez R, Lopez-Gonzalez MA, Alva-Lopez LF. Diagnostic and Neurological Overview of Brain Tuberculomas: A Review of Literature. *Cureus.* 2021 Dec 3;13(12):e20133. doi: 10.7759/cureus.20133.
- 14.- Sahib A, Bhatia R, Srivastava MVP, Singh MB, Komakula S, Vishnu VY, Rajan R, Gupta A, Srivastava AK, Wig N, Vikram NK, Biswas A. Escalate: Linezolid as an add on treatment in the intensive phase of tubercular meningitis. A randomized controlled pilot trial. *Tuberculosis (Edinb).* 2023 Sep;142:102351. doi: 10.1016/j.tube.2023.102351.
- 15.- Sahib A, Bhatia R, Srivastava MVP, Singh MB, Komakula S, Vishnu VY, Rajan R, Gupta A, Srivastava AK, Wig N, Vikram NK, Biswas A. Escalate: Linezolid as an add on treatment in the intensive phase of tubercular meningitis. A randomized controlled pilot trial. *Tuberculosis (Edinb).* 2023 Sep;142:102351. doi: 10.1016/j.tube.2023.102351.
- 16.- Chacko B, Chaudhry D, Peter JV, Khilnani GC, Saxena P, Sehgal IS, Ahuja K, Rodrigues C, Modi M, Jaiswal A, Jasiel GJ, Sahasrabudhe S, Bose P, Ahuja A, Suprapaneni V, Prajapat B, Manesh A, Chawla R, Guleria R. ISCCM Position Statement on the Approach to and Management of Critically Ill Patients with Tuberculosis. *Indian J*



- Crit Care Med. 2024 Aug;28(Suppl 2):S67-S91. doi: 10.5005/jp-journals-10071-24783.
- 17.- Gupta M, Tobin EH, Munakomi S. CNS Tuberculosis. 2024 May 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 36256788.
- 18.- Davis AG, Wasserman S, Stek C, Maxebengula M, Jason Liang C, Stegmann S, Koekemoer S, Jackson A, Kadernani Y, Bremer M, Daroowala R, Aziz S, Goliath R, Lai Sai L, Sihoyiya T, Denti P, Lai RPJ, Crede T, Naude J, Szymanski P, Vallie Y, Banderker IA, Moosa MS, Raubenheimer P, Candy S, Offiah C, Wahl G, Vorster I, Maartens G, Black J, Meintjes G, Wilkinson RJ. A Phase 2A Trial of the Safety and Tolerability of Increased Dose Rifampicin and Adjunctive Linezolid, With or Without Aspirin, for Human Immunodeficiency Virus-Associated Tuberculous Meningitis: The LASER-TBM Trial. Clin Infect Dis. 2023 Apr 17;76(8):1412-1422. doi: 10.1093/cid/ciac932.
- 19.- Paradkar MS, Devaleenal D B, Mvalo T, Arenivas A, Thakur KT, Wolf L, Nimkar S, Inamdar S, Giridharan P, Selladurai E, Kinikar A, Valvi C, Khwaja S, Gadama D, Balaji S, Yadav Kattagoni K, Venkatesan M, Savic R, Swaminathan S, Gupta A, Gupte N, Mave V, Dooley KE; TuBerculous Meningitis in Kids (TBM-KIDS) Study Team. Randomized Clinical Trial of High-Dose Rifampicin With or Without Levofloxacin Versus Standard of Care for Pediatric Tuberculous Meningitis: The TBM-KIDS Trial. Clin Infect Dis. 2022 Oct 29;75(9):1594-1601. doi: 10.1093/cid/ciac208.
- 20.- Goodall RL, Meredith SK, Nunn AJ, Bayissa A, Bhatnagar AK, Bronson G, Chiang CY, Conradie F, Gurumurthy M, Kirenga B, Kiria N, Meressa D, Moodliar R, Narendran G, Ngubane N, Rassool M, Sanders K, Solanki R, Squire SB, Torrea G, Tsogt B, Tudor E, Van Deun A, Rusen ID; STREAM study collaborators. Evaluation of two short standardised regimens for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis (STREAM stage 2): an open-label, multicentre, randomised, non-inferiority trial. Lancet. 2022 Nov 26;400(10366):1858-1868. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02078-5. Epub 2022 Nov 8. Erratum in: Lancet. 2022 Nov 19;400(10365):1766. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02307-8.
- 21.- Cresswell FV, Meya DB, Kagimu E, Grint D, Te Brake L, Kasibante J, Martyn E, Rutakingirwa M, Quinn CM, Okirwoth M, Tugume L, Ssembambulidde K, Musubire AK, Bangdiwala AS, Buzibye A, Muzoora C, Svensson EM, Aarnoutse R, Boulware DR, Elliott AM. High-Dose Oral and Intravenous Rifampicin for the Treatment of Tuberculous Meningitis in Predominantly Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive Ugandan Adults: A Phase II Open-Label Randomized Controlled Trial. Clin Infect Dis. 2021 Sep 7;73(5):876-884. doi: 10.1093/cid/ciab162.
- 22.- Ding J, Thuy Thuong Thuong N, Pham TV, Heemskerk D, Pouplin T, Tran CTH, Nguyen MTH, Nguyen PH, Phan LP, Nguyen CVV, Thwaites G, Tarning J. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intensive Antituberculosis Treatment of Tuberculous Meningitis. Clin Pharmacol Ther. 2020 Apr;107(4):1023-1033. doi: 10.1002/cpt.1783.
- 23.- Seddighi AS, Seddighi A, Zali A. Surgical Management of Tuberculosis-related Cerebral Disorders: A Retrospective Single-center Study. Int J Mycobacteriol. 2024 Jul 1;13(3):314-319. doi: 10.4103/ijmy.ijmy\_163\_24.
- 24.- Dhafer Alshehri F, Mahmood Okal F, Baeshen SK, Alharbi ZG, Khojah O, Alhawsawi WK, Alamoudi S, Bahati A, Lary AI. Outcomes of central nervous system tuberculosis in Saudi Arabia: a multi-center study. Neurol Res. 2024 Sep;46(9):812-822. doi: 10.1080/01616412.2024.2359262.
- 25.- Saifon W, Karaketklang K, Jitmuang A. Distinguishing clinical characteristics of central nervous system tuberculosis in immunodeficient and non-immunodeficient individuals: a 12-year retrospective study. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2023 Aug 7;22(1):69. doi: 10.1186/s12941-023-00615-w.
- 26.- Navasardyan Inesa, Abdou Alexander, Kades Samuel, Misakyan Yura, Ochsner Jacob, Subbian Selvakumar, Venketaraman Vishwanath. Tuberculosis meningitis coexisting with HIV Infection: a comprehensive review. Frontiers in Tuberculosis. 2023; 1: 2813-7868. DOI=10.3389/ftubr.2023.1242869
- 27.- Fei ZT, Xia L, Yang Y, Ye D, Liu HR, Liu P, Huang W, Li F, Liu XH. Incidence and Risk Factors of Ophthalmic Nerve Palsy in Patients With Tuberculous Meningitis: A Retrospective Study and Literature Review. Open Forum Infect Dis. 2024 Nov 19;11(12):ofae686. doi: 10.1093/ofid/ofae686.
- 28.- G SG, Mannam P, Kumar V, George T, K M, Prakash TV, Yadav B, Sudarsanam TD. Absence of posterior pituitary bright spot in adults with CNS tuberculosis: A case-control study. PLoS One. 2022 Oct 7;17(10):e0275460. doi: 10.1371/journal.pone.0275460.

- 29.- Donovan J, Bang ND, Imran D, Nghia HDT, Burhan E, Huong DTT, Hiep NTT, Ngoc LHB, Thanh DV, Thanh NT, Wardhani ALS, Maharani K, Gasmara CP, Hanh NHH, Oanh PKN, Estiasari R, Thu DDA, Kusumaningrum A, Dung LT, Giang DC, Ha DTM, Lan NH, Chau NVV, Nguyet NTM, Geskus RB, Thuong NTT, Kestelyn E, Hamers RL, Phu NH, Thwaites GE; ACT HIV Investigators. Adjunctive Dexamethasone for Tuberculous Meningitis in HIV-Positive Adults. *N Engl J Med*. 2023 Oct 12;389(15):1357-1367. doi: 10.1056/NEJMoa2216218.
- 30.- Saluja A, Vibha D, Pandit AK, Shukla G, Srivastava AK, Tripathi M, Srivastava MVP, Prasad K, Dwivedi SN. Comparison of dexamethasone regimens in tubercular meningitis (TBM): a randomized open label clinical trial. *J Infect Dev Ctries*. 2023 Dec 31;17(12):1769-1774. doi: 10.3855/jidc.17563.
- 31.- Reyes-Baque J, Farfan-Valle MA, López-López LY. Características clínicas, epidemiológicas y microbiología en pacientes con tuberculosis en latinoamérica. *MQRInvestigar* [Internet]. 2 de septiembre de 2024 [citado 13 de diciembre de 2024];8(3):4474-501. Disponible en: <https://www.investigarmqr.com/ojs/index.php/mqr/article/view/1689>
- 32.- Briones-Claudett KH, Briones-Claudett MH, Briones Zamora KH, Nieves Velez RD, Martinez Alvarez ME, Grunauer Andrade M. Ischemic Stroke and Disseminated Tuberculosis in Intensive Care: A Case Report. *Am J Case Rep*. 2020 Jun 5;21:e920410. doi: 10.12659/AJCR.920410.
- 33.- Chen X, Wei J, Zhang M, Su B, Ren M, Cai M, Zhang Y, Zhang T. Prevalence, incidence, and case fatality of tuberculous meningitis in adults living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2024 Aug 7;24(1):2145. doi: 10.1186/s12889-024-19683-4.
- 34.- du Preez K, Jenkins HE, Martinez L, Chiang SS, Dlamini SS, Dolynska M, Aleksandrin A, Kobe J, Graham SM, Hesseling AC, Starke JR, Seddon JA, Dodd PJ. Global burden of tuberculous meningitis in children aged 0-14 years in 2019: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health*. 2025 Jan;13(1):e59-e68. doi: 10.1016/S2214-109X(24)00383-8.
- 35.- Serrano DJ, ORTIZ RÍOS CR, MORALES BA, HERNÁNDEZ RAMOS ID. Tuberculosis Meníngea en paciente HIV negativo, con melanoma lentiginoso acral e inmunizada con BCG. *RMCU* [Internet]. 31 de enero de 2025 [citado 7 de mayo de 2025];2(1). Disponible en: <https://revistas.unachi.ac.pa/index.php/medicociencia/article/view/842>
- 36.- Gao Y, Su J, Ma Y, Sun Y, Cui J, Jin X, Li Y, Chen Z. Efficacy and safety of intrathecal dexamethasone combined with isoniazid in the treatment of tuberculous meningitis: a meta-analysis. *BMC Neurol*. 2024 Jun 10;24(1):194. doi: 10.1186/s12883-024-03701-4.
- 37.- Ai T, Jiang L, Liu QB, Bai Y, Yang Y, Sun FJ, Jia YT, Zhou YJ, Zhang ZZ. [Efficacy and safety of first-line anti-tuberculosis drugs combined with Linezolid for the treatment of pediatric tuberculous meningitis in real-world practice]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2024 Aug 2;62(8):715-720. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112140-20240524-00361.
- 39.- Inbaraj, L. R., Manesh, A., Ponnuraja, C., Bhaskar, A., Srinivasalu, V. A., & Daniel, B. D. (2024). Comparative evaluation of intensified short course regimen and standard regimen for adults TB meningitis: a protocol for an open label, multi-center, parallel arms, randomized controlled superiority trial (INSHORT trial). *Trials*, 25(1), 294. <https://doi.org/10.1186/s13063-024-08133-6>
- 40.- He Y, Li X. The treatment effect of Levofloxacin, Moxifloxacin, and Gatifloxacin contained in the conventional therapy regimen for pulmonary tuberculosis: Systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Sep 23;101(38):e30412. doi: 10.1097/MD.00000000000030412.
- 41.- Kalita J, Bhoi SK, Betai S, Misra UK. Safety and efficacy of additional levofloxacin in tuberculous meningitis: A randomized controlled pilot study. *Tuberculosis (Edinb)*. 2016 May;98:1-6. doi: 10.1016/j.tube.2016.01.004.
- 42.- Organización mundial de la salud (OMS). Consideraciones especiales: Meningitis por TB [Internet]. Ginebra: Plataforma de Intercambio de Conocimientos sobre TB de la OMS; 23 de junio de 2023. [revisado: 03 de mayo 2025]. Disponible en: <https://tbksp.who.int/es/node/2171>
- 43.- Organización Panamericana de la Salud. Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacosenible. Washington, D.C.: OPS; 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275327326>.